

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-194202

(43)Date of publication of application : 03.08.1993

(51)Int.Cl.

A61K 9/70  
A61K 9/70  
A61K 31/135  
A61K 31/135  
A61K 31/135

(21)Application number : 03-006992

(71)Applicant : LTS LOHMANN THERAPIE SYST  
GMBH & CO KG

(22)Date of filing : 24.01.1991

(72)Inventor : HOFFMANN HANS-RAINER DR  
HORSTMANN MICHAEL DR

(30)Priority

Priority number : 90 4002281 Priority date : 26.01.1990 Priority country : DE

(54) MEDICAL SYSTEM HAVING TULOBUTEROL AS ACTIVE SUBSTANCE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a percutaneous medical system for treating asthma, simply producible and handleable, capable of avoiding loss of active substance and safely dosing an active substance in the best release ratio and tolerance.

CONSTITUTION: This percutaneous medical system comprises tulobuterol or its pharmacologically permissible salt as an active ingredient and is composed of a backing layer substantially impermeable to the active ingredient and at least one matrix layer containing the active ingredient. The matrix layer is constituted of at least one styrene-1,3-diene-styrene block copolymer. A method for producing the system is provided.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.06.1993

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2633089

[Date of registration] 25.04.1997

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194202

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 4 1	7038-4C		
	3 3 3	7038-4C		
31/135	A B F	8413-4C		
	A C D	8413-4C		
	A D A	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数15(全 7 頁)

(21)出願番号	特願平3-6992	(71)出願人	591015186 エル テー エス ローマン テラピー・ システメゲー。エム。ペー。ハー ウン ト コンパニー カー。ゲー ドイツ連邦共和国、5450 ノイヴィート 12、 イルリッヒェル シュトラーセ 55
(22)出願日	平成3年(1991)1月24日	(72)発明者	ハンス・ライナー ホッフマン ドイツ連邦共和国、5450 ノイヴィート 22、 ブルクホッフ シュトラーセ 123
(31)優先権主張番号	P 4 0 0 2 2 8 1-1	(72)発明者	ミカエル ホルストマン ドイツ連邦共和国、5450 ノイヴィート 1、ダイヒ シュトラーセ 9
(32)優先日	1990年1月26日	(74)代理人	弁理士 佐々木 宗治 (外3名)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		

(54)【発明の名称】 活性物質としてチュロブテロールを有する医療システム

(57)【要約】

【目的】 簡単な製造と取扱いが可能で、活性物質のロスを回避し、最良の放出割合とトレランスで活性物質の安全なドーセージを可能とする喘息治療用の皮膚経由医療システムを提供する。

【構成】 活性物質としてチュロブテロールまたはその医薬的に受入れ可能の塩の一種を有する皮膚経由医療システムであって、事実上活性物質の不透過なバックング層と活性物質を含有する少なくとも1層のマトリックス層とを有し、前記マトリックス層は少なくとも1種のスチレン-1、3-ジエンスチレンブロックコポリマーを有する。皮膚経由医療システム及びその製造方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性物質としてチュロブテロールまたはその医薬的に受入れ可能な塩の一種を有し、活性物質の事実上不透過なバックング層と、活性物質を含有する少なくとも一つのマトリックス層とを有する皮膚經由医療システムであって、この皮膚經由医療システム中のマトリックス層が少なくとも一種のスチレン-1、3-ジエンスチレンブロックコポリマを有する皮膚經由医療システム。

【請求項2】 スチレン-1、3-ジエンスチレンブロックコポリマがスチレン-ブタジエンスチレンまたはスチレン-イソプレンスチレンブロックコポリマである請求項1記載の皮膚經由医療システム。

【請求項3】 マトリックス層は自己接着性である請求項1記載の皮膚經由医療システム。

【請求項4】 活性物質含有マトリックス層が非自己接着性であり、活性物質を有しない別の接着層が存在する請求項1記載の皮膚經由医療システム。

【請求項5】 若干数の活性物質含有層が存在する請求項1ないし4記載の皮膚經由医療システム。

【請求項6】 若干数の活性物質含有層の場合、活性物質濃度は皮膚に向かって層ごとに低下している請求項5記載の皮膚經由医療システム。

【請求項7】 活性物質を含有しない少なくとも一つの層が少なくとも一つの活性物質含有層に加えて存在する請求項1ないし3記載の皮膚經由医療システム。

【請求項8】 活性物質が完全な溶解によってマトリックス内に一様に分散されている請求項1ないし4記載の皮膚經由医療システム。

【請求項9】 活性物質が微細に分割されたまたはマイクロカプセルとして懸濁物としてマトリックス中に存在する請求項1ないし4記載の皮膚經由医療システム。

【請求項10】 マトリックス層はポリマと樹脂と更に所望によりソフナとを有する請求項1記載の皮膚經由医療システム。

【請求項11】 活性物質を含有するマトリックス層の成分は、必要に応じて、適当な溶媒中への溶解によって一様化され、混合物は活性物質不透過のバックング層に施され、溶媒はその後除去される請求項1ないし10記載の皮膚經由医療システムの製造方法。

【請求項12】 所望に応じて溶媒を含むマトリックス層組成物は接着排除保護または中間層に施される請求項11記載の方法。

【請求項13】 1または複数の自己接着マトリックス層は最初バックング層として使用される接着排除フィルムから最終バックング層に好ましくは積層コーティングによって移転される請求項11および12記載の方法。

【請求項14】 マトリックス層の成分と活性物質とは加熱することによって溶媒を使用することなしに一様に相互に混合される請求項11記載の方法。

【請求項15】 マトリックス層の一樣混合物はスプレッドまたはエクストルーディングによってバックング層に施される請求項11ないし14記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【技術分野】 本発明は活性物質チュロブテロール (tulobutero1) を有する気管支喘息処置用の活性物質含有の皮膚用の膏薬に関し、更に前記の皮膚用の膏薬の製造方法にも関する。事実上活性物質を透過しないバックング層と、活性物質を含有する感圧接着マトリックス層とから成る本発明の実施例は少なくとも一種のスチレン-1、3-ジエンスチレンブロックコポリマを有する。ホットメルト塗布方法による活性物質含有接着層の製造は特に好ましい製造方法として記載されている。

## 【0002】

【従来技術】 皮膚經由医療システム (TTS、以下TTSと記す) は皮膚に投与されるべき自己接着性医療剤で、確固とした応用分野があり、また、時間及び量に関して制御された要領で人または動物の身体に医薬を放出する。この種のシステムは例えば、Y. W. Chen, Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 589-651 (1987) に記載されており、数年来医療に成功を収めている。

【0003】 既に実用されている従来からの医療システムの形式は：

- a) 不透過性のバックング層と医薬リザーバ、感圧接着剤、および制御ユニットとして同時に作用する第2層とを有する構造、
- b) 空間的に分離したバックング層、医薬リザーバ、制御ユニット、および接着層の構成、
- c) バックング層と多層の形に配列された活性物質含有マトリックスとを有し、活性物質濃度は皮膚に向かって層ごとに低くなっている構造、
- d) バックング層とマトリックスとの構成で、放出はマトリックスの中に分散され、活性物質を含有するマイクロカプセルによって制御されるもの。

【0004】 従来の投与方式と比較すると、この方式の医療工程は、活性物質が例えばタブレットを取る場合のように身体に塊として投与されるのではなく、連続的に投与されることである。

【0005】 これによって、一方においては医薬の作用の持続時間が延長され、他面、不必要な血中レベルピークの回避によって副作用が事実上防止される。

【0006】 特に、気管支喘息が慢性の病気であるとき、永久的な医療保護を得られることは特別な長所である。

【0007】 喘息治療に適する活性物質はブータードレネルジックス (テルブタリン、サルブタモール) (beta-adrenergics (terbuta

line, salbutamol))、ブロンコースパ  
スモリテイクス(テオフィリン、エトフィリン)(br  
onco-spasmolytics(theophyl  
line, ethophylline))、マストセ  
ルスタビライザ(クロモグリシン酸、ケトティフェン)  
(mast cell stabilizers(cr  
omoglycic acid, ketotife  
n))、パラシンパトリックス(イバトロピウムブ  
ロマイド)(parasympatholytics  
(iparatopium bromide))、およ  
びコルチコステロイド(ベタメタゾン、ベクロメタゾ  
ン)(corticosteroids(betame  
tasone, beclometasone))であ  
る。

【0008】制御投薬されたエアロゾルの形でこれらの  
物質の多くが急性喘息発作の治療に成功を収めてはいる  
が、この病気の継続的な治療は、例えば、経口的に投与  
されたピーターアドレネルジックスは、まだ不満足なも  
のである。

【0009】これらの物質は、特に血中レベルが医療的  
に必要とされるレベルよりも高いときに脈搏の増加と血  
圧の増加を来す。前記指示範囲に正確であるためには、  
皮膚経由治療システムは特に有利なものである。何より  
も、効果的な有力な医療上の長期間に亘る予防薬を携帯  
したいと言う喘息患者の要求が満足されよう。

【0010】不幸なことに、極僅かな医薬品が皮膚経由  
医療システムの利用に適合しているのみである。これは  
多数の理由による。化学的および構造上の不十分な適合  
性、毎日の高すぎる治療投与量、化学的な不安定性など  
がその理由の極一部である。従って、これらの、および  
その他の理由のために、現在までTTSは市販されてい  
ない。

【0011】テルブタリンの皮膚経由投与はDEOS  
3732642から、サルブタモールのそれはEP-  
A 306926から、クレンプテロールのそれはEP-  
A 227836から公知である。これらの活性物質は  
ピーターアドレネルジックスであるがこれは活性物質チ  
ュロブテロールと共通の若干の化学的構造部分を有す  
る。しかし、これらは薬物動力学、医薬成分、および必  
要な日時の医薬投与量、に関して相当に相違している。

【0012】例えば、クレンプテロール(生物学的半減  
期約35時間)の固有の作用期間は長すぎる。この理由  
のために、経口的に投与されたとしても蓄積の虞が非常  
に高く、そのため皮膚経由投与には適当しないと考えら  
れている。

【0013】日本特許公告(japanese pub  
lication) No. 63-10716は、活性物  
質としてクレンプテロール、サルブタモール、プロカテ  
ロール、およびチュロブテロールのようなピータースチ  
ミュラント(beta-stimulant)から成る

局部治療を記載している。これに関して、チュロブテロ  
ールは何よりも粘着的な感圧接着ラベルを成すためにア  
クリレート/メタアクリレート-コポリマの中に溶解さ  
れ、混合物は木綿布に塗布されて乾燥されてフィルムを  
形成している。

【0014】チュロブテロールの皮膚経由調剤はEP-  
A 0374980から公知であるが、この場合活性物  
質はバックング層に施されたポリイソブチレンマトリッ  
クスの中に含まれている。活性物質のキャリアとしての  
ポリイソブチレンの使用は、放出割合に、およびチュロ  
ブテロールの安定性にその他の公知の添加物を加えるこ  
と無しに好ましい影響を有すると称されている。

【0015】

【発明の開示】技術のこの状態からして、本発明の目的  
は喘息治療用に適する皮膚経由医療システムであって活  
性物質としてチュロブテロールを有するものを提供する  
事であり、これが簡単な製造と取扱いが可能で、そのた  
めに活性物質のロス回避し、最良の放出割合とトレラ  
ンスで活性物質の安全なドーセージを可能とするもので  
ある。

【0016】本発明によれば、この目的は活性物質とし  
てチュロブテロール(2-(テルトブチルアミノ)-1-  
(2'-クロロフェニル)-エタノール)またはその塩  
類の一つを少なくとも一種のポリスチレン-1、3-ジ  
エン-ポリスチレンブロックコポリマを含有するマトリ  
ックスの中に有する皮膚経由医療システムによって達成  
される。

【0017】期待されていなかったことだが、また現在  
まで知られていなかったことだが、ピーターアドレネル  
ジック活性物質チュレブテロールはTTSでの使用に関  
して殆ど決定的とも言える特性の組み合わせを有する。  
何よりも、これらの特性は、水に対する溶解度が尚存在  
するまま有機溶媒に容易に溶解すると言う事と、摂氏1  
60度以上のような温度においてさえカロリメータによ  
っても検知不能なほどの注目すべき化学的安定性と、物  
質の高い有効性(一日当たり約3乃至5mg)と言う事  
の好ましい組み合わせである。

【0018】本発明による皮膚経由治療システムは好ま  
しくは活性物質を事実上透過しないバックング層と、活  
性物質を有し少なくとも一種のポリスチレン-1、3-ジ  
エン-ポリスチレンブロックコポリマを有するマトリックス層  
とを有する。一層又は多層の活性物質含有層に加えて、  
このシステムは事実上活性物質を含有しない1乃至複数  
個の層が皮膚側にあってもよい。更に、システムの各層  
は相違する厚さでもよく、特に補助剤の成分に関しては  
その医薬組成が相違してもよい。活性物質はマトリッ  
クス層の中に一様に分布しているのがよく、好ましくは溶  
解によってこれを行う。これはまた固体として微細に分  
散された懸濁液としてマトリックスの中にあってもよ  
く、この場合活性物質の粒度は1乃至100ミクロンで

あることが好ましい。

【0019】少なくとも1種のスチレン-1、3-ジエンスチレンブロックコポリマを有するマトリックスを有するTTSに相当する補助薬は当業者の周知の所であるが、例えば、ポリマ、粘着化用樹脂、酸化防止剤、ソフナ、フィラー、ソリュビライザ、「メルトオン-オーギジリアリ」(melt-on-auxiliary)、エマルジファイア、およびその他の物質である。

【0020】構造的機械的安定性(接着性)に寄与する重要なポリマは、スチレン1、3-ジエンスチレンブロックコポリマ、特にスチレン-ブタジエンスチレン-およびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマである。

【0021】機械的性質、接着性および粘着性を調整するために、前述のブロックコポリマにアクリルおよびメタアクリル酸のエステルとアミドのコポリマ、脂肪酸のポリビニルエステル、ポリビニルエチル-またはイソブチルエーテル、1、2プロパンジオール-アジピン酸エステル、天然または合成ゴム、ポリオレフィン、イソブチレン-イソブレンコポリマ、ポリエチレン、エチルセルローズまたはセルローズアセテートフタレートのようなセルローズ誘導体を混合すると有利である。

【0022】適当な粘着化樹脂は、例えば、ベンゾイン樹脂、ダンマール樹脂、コパール、モンタニック(montanica)酸エステル、サンダラック樹脂、シェラック、脂肪族炭化水素樹脂、それぞれ(水素化)コロフォニー又は(水素化)アビエチルアルコールのエステル、ベータピネン(beta-pinene)の誘導体、ポリオレフィン樹脂、クマロン-インデン-樹脂、である。

【0023】酸化防止剤は一般的に空気中の酸素の影響に対する保護剤として作用する。その若干の例は、ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、デルタトコフェロール、ガンマトコフェロール(アセテート)、オクチルガレート、L-アスコルビン酸、アスコルビックパルミテートである。

【0024】2酸化チタン、チョーク、ベントナイト、燐酸カルシウム、カオリン、ラクトーゼ、コロイダルシリカ、タルカム、炭酸マグネシウム、のようなフィラーが、キサンテン、ペクチン、澱粉およびその誘導体、セルローズおよびその誘導体、カラゲーン、デキストリン、トラガカント、ポリビニルピロリドン、ガラチン、アラビアガム、カロブ粉末およびその他の物質並びにおよびこれらの物質の混合物のような水膨潤性物質と共に含有される。

【0025】溶解化剤およびプラスチックサイザの例は脂肪酸、トリグリセリド、パラフィン、エチルオリエート(ethyl oleate)およびその他の直線状または多価アルコール、オクタノール、およびその他の中位チェーンアルコールの脂肪酸エステル、フタル酸エ

ステル、鉱物油、グリセロール、プロピレングリコール、食用脂肪酸のモノまたはジグリセリド、ナトリウムラウリルサルフェート、ポリオキシエチンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン、レシチン、またはポリオキシエチレン-ソルビタン-エステル、である。

【0026】本発明による皮膚経路医療システムは、同様に本発明によってカバーされる方法によって製造される。この場合、接着剤、活性物質、およびその他の添加物は適当な溶媒と一緒に溶解されてバックング層の上に、例えば被覆工程によって施される。溶媒は次に乾燥によってバックング層から除去し、バックング層はセミリジッドな接着性の物質状態に変換される。また、前記溶媒含有液をリリースライナ(release liner)(非接着被覆)の上に広げ、これを適当に乾燥し、次にこれをラミネーション被覆によって最終バックング層に移す事もできる。

【0027】この場合、若干枚の活性物質含有層または活性物質を含有しない層を相互に重ね合わせて、例えば、TTSの中に活性物質濃度の非常に高い部分を作ると有利である。しかし一般に、10乃至35cm<sup>2</sup>の表面に8乃至30mgの薬量が完全に十分である。

【0028】更に、チュロブテロールは非常に安定なのでその他多数の特殊な、フォイルまたは不織布にインプリントまたはスプレーすることも、その他の投薬方法もTTSの製造に適合している。

【0029】しかし、いわゆるホットメルト被覆工程はここで特に記載すべきである。この方法においては、チュロブテロールと添加物とは溶媒を使用しないで相互に溶融され、この様な混合物は、必要に応じて混練によってこの状態にするが、これは加熱中のバックング層または非接着性フォイルに施される。プラスチック加工で周知のスロット型排出エクストルーダを有する加熱エクストルーダがこの目的に適合している。この方法は溶媒が節約されるのと溶媒含有フィルムを乾燥するときに常に生じる高いエネルギーコストが回避されるので有利である。

【0030】本発明の目的を達成するのに2種の可能な道が存在する、完全に溶解された活性物質をマトリックス中に持ち込むか、または物質の一部をベシクマスの中に微細に分割された懸濁液の形で分配するかである。

【0031】

【実施例】本発明は以下の例示によって示すがこれはしかし、本発明の限定を成すものではない。

【0032】例 1

157. 3gのポリイソブチレン、平均分子量約1, 270, 000(例. 商標名、Oppanol B 100)

ベンゼン溶液(21. 3%g/g)

33. 7gのポリイソブチレン 平均分子量約40,

000 (例、商標名、Oppanol B 10)  
 16. 5gのポリイソブチレン 平均分子量約800  
 (例、商標名、Oppanol B 3)  
 16. 5gの熱可塑性炭化水素樹脂 (例、商標名、Escorez 5300)  
 を攪拌の下で  
 110. 7gのn-ヘキサン  
 で溶解した。

【0033】円筒型のガラス容器中で  
 0. 96gのチュロブテロールベース

条件	
室温、	10分
追加 60度C、	20分
追加 80度C、	10分
追加 80度C、	20分
追加 80度C、	30分

即ち、溶媒をほとんど完全に除去するのに必要な乾燥条件では活性物質の相当量の蒸発を不可避免的にもたらす。これは投与の精度、産業安全性、および環境保護に関して非常に好ましくない。

【0036】例、2

0. 450gのチュロブテロールベース  
 4. 47g の固形樹脂、ジオレフィンとオレフィンのコポリマ (例、商標名、Escorez 4401)  
 15. 53g のポリスチレン-ポリイソブレン-ポリスチレンブロックコポリマ (例、商標名、Cariflex TR1107)  
 -19. 2%ベンゼン溶液-

を活性物質と樹脂とが完全に溶けるまで攪拌した。溶液を層厚300ミクロンでシリコーン化ポリエステルフォイル (100ミクロン) に広げた。室温における10分間の換気のもの50度C 20分の最終乾燥を行なった。

【0037】重量分析は夫々0. 87mg/2. 54cm<sup>2</sup>および5. 5mg/16cm<sup>2</sup>の活性物質含有量に対応する塗布乾燥接着剤質量の60g/m<sup>2</sup>の結果を得た。バックング層 (15ミクロン厚の透明ポリエステルフォイル) を積層装置によって施した。

【0038】所望の寸法の皮膚経由医療システムがこの積層体からもポンチ抜きすることができた。シリコーン化ポリエステルフォイルの除去後、このTTSは少なくとも24時間は十分な人体皮膚上への接着性を示した。

【0039】例、2a

4. 51gの固形樹脂、ジオレフィンとオレフィンのコポリマ (例、商標名、Escorez 4401)  
 2. 99gのスチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマ (例、商標名、Cariflex TR 1107)

を円筒型 (内径36mm) の金属容器内で混合して140度Cに1時間維持した。内容物は円筒型のスクリーミキサ (外径33mm) で1分当り100回転で攪拌

の60. 0gをこの溶液中に添加した。完全に溶解するまで、溶液はマグネティックスターラで攪拌した。

【0034】溶液をシリコーン化ポリエステルフォイル (厚さ100ミクロン) の上に層の厚さ300ミクロンで広げた。乾燥は5工程で行った。各工程から取ったパンチ片のチュロブテロール含有量は高圧液体クロマトグラフィー (シリカゲル、210nmでの紫外線検出) によって定量した。

【0035】

含有量 (mg/cm<sup>2</sup>)

0. 34
0. 29
0. 17
0. 06
0. 01

し、そこで内容物を30分以内に90度Cに冷却した。(内容物はHaake粘度計VT-02で測定して140度Cで約2, 000dPasであった。) 250回転/分での高速回転を1時間行なった後、

0. 44gのチュロブテロールベースを加えた。次に内容物を20分間110度Cで250回転/分で攪拌した。透明なスプレッドブルなポリマ内容物 (120度Cで粘度約900dPas) が出来た。この内容物5gを2枚のシリコーン化ポリエステルフォイルの間に挟み、110度Cに余熱した (しかし内容物は80乃至90度Cでもなお取扱可能であった)。このサンドイッチを100度Cに余熱された鋼板とダイアゴナルグラウンド面 (diagonal ground surface) を有するスチールエッジ (steel edge) との間で400ミクロンの幅の間隙で延ばす事によって一様な積層物に形成した。グラビメータ分析 (gravimetric analysis) の結果純接着剤質量の面積当り重量として242g/m<sup>2</sup>を得たが、これは活性物質含有量の3. 4mg/cm<sup>2</sup>および21. 4mg/16cm<sup>2</sup>に夫々相当する。一方のシリコーン化ポリエステルフォイルを除去して最終バックング層 (厚さ15ミクロンの透明ポリエステルフォイル) を積層被覆で施す。

【0040】活性物質の蒸発損失は上述の工程においては最初から除外されている、と言うのは接着物質の薄層は露出されないからである。これと層の厚さの大きいことを除外しても、この形式のものの特性は、特に接着性および粘着性に関して例、2のそれに対応する。

【0041】例、3 活性物質放出

16cm<sup>2</sup>の寸法の小片を皮膚経由医療システムからパンチアウトした。放出された活性物質を以下の方法で定量した (例1: 先行技術; 例2、2a: 本発明によるもの; 例6: 活性物質サルブタモール、従来技術)。

【0042】きつくシールした円筒型のガラス容器に皮

膚經由医療システムを100mlの生理的食塩水に漬けて若干の攪拌をしながら37度Cに保温した(振動水槽)。2、4及び8時間後、溶媒を交換した。これらの期間後の、及び24時間後に得られた水溶液はそのチュロプテロールまたはサルブタモール含有量について試験

した。これは同一要領同一溶媒で作った活性物質標準品と比較して試験溶液の分光光度計測定によって波長210ナノメートルで行なった。生理的食塩水をゼロ範囲バランスに使用した。検出量として以下の値が得られた。

## 【0043】

以下による	放出量、mg/16cm <sup>2</sup>			
TTS	2時間後	4時間後	8時間後	24時間後
例1	2.08	2.96	4.01	4.97
例2	2.12	3.11	4.17	4.79
例2 a	2.19	3.11	4.51	8.04
例6				
トルブタモール)	0.59	0.64	0.69	0.74

例. 4 試験管中動物の皮膚を介しての活性物質の浸透  
例. 3によって製造されたTTSから2.54cm<sup>2</sup>の寸法の円形の試料を打ち抜いた。試験管内で無毛のマウス皮膚を介しての活性物質透過が以下の方法で定量された。

【0044】TTSはマウス皮膚の一片の外側の中央部分に置き、浸透セルに取り付けたが、その基本的な構造はコンドウ他、J. Pharmacobio. - Dyn. 10, 662乃至668(1987)に記載の所である。使用するガラス装置は約20mlの生理的食塩水

を含有している。温度調節装置を使用して37度Cに維持した。8時間後に溶媒を交換した。結果として得た水溶液と24時間後に得たそれとはその夫々のチュロプテロールとサルブタモール含量に関して高圧液体クロマトグラフィーによって検査した。これには波長215nmでの紫外検出器を備える反転相シリカゲルコラムを使用した。定量は対応して作られた活性物質標準品についてのピーク領域の評価の比較によって行なった。以下の値が得られた。

## 【0045】

以下による		浸透量 mg/2.54cm <sup>2</sup>	
TTS		8時間後	24時間後
例1		0.55	0.73
例2		0.45	0.741
例2a		0.52	1.13
例6			
(サルブタモール)		0.04	0.11

## 例. 5

3.98gの固形樹脂、ジオレフィンとオレフィンとのコポリマ(例、商標名、Escorez 44-1)  
3.25gのスチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマ(例、商標名、Cariflex TR 1107)

0.83gのポリイソブチレン 平均分子量約800  
(例、商標名、Oppanol B 3)

を一時間100回転/分で160度Cの温度で例2aに対応する装置内で攪拌し次に約90度Cに冷却した。

【0046】0.21gのチュロプテロールベースを添加した。混合物は更に20分間120度Cで250回転毎分で攪拌した。透明なスプレッド可能なポリマ体が出来た。

【0047】例. 2と同様にバックング層としての厚さ15ミクロンのポリエステルフォイルと共にこの混合物は接着性プラスタに仕上げた。この膏薬は光学的に完全にクリアな透明な外観を有し、皮膚上に良好な接着性を示した。

## 【0048】例. 6

4.50gの固形樹脂、ジオレフィンとオレフィンとの

コポリマ(例、商標名、Escorez 4401)

15.50gのスチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマ(例、商標名、Cariflex TR 1107)

19.2%ベンゼン溶液

を円筒型ガラス容器(内径4cm)内で樹脂が完全に溶解するまで攪拌した。

【0049】0.45gのサルブタモールベースを添加してマグネティックスターラで攪拌を続けた。

【0050】(混合物は満足すべき結果とならなかった。と言うのは、予想の通り活性物質は殆ど溶解しなかった。)明らかになお凝塊の状態の活性物質粒子は振動ミルで分散させ、乾燥の上例. 2に記載のものと同一条件で層状にした。結果は乾燥接着物の面積当たり重量は62g/m<sup>2</sup>で従って活性物質含量は夫々0.89mg/2.54cm<sup>2</sup>および5.63mg/16cm<sup>2</sup>であった。

【0051】バッチの接着性物質は乾燥後でも分散した活性物質粒子のために濁ったままであった。例. 2および2aによるものと比較してこの製品は接着性が劣っていた。

**【0052】各例の評価**

皮膚への良好な自己接着性を有するクリアな膏薬を形成するために、本発明によるシステム（例. 2、2aおよび5）はスチレン-1、3-ジエンスチレンブロックコポリマを単一ポリマとして（例. 2および2a）およびその他のポリマ、例えばポリイソブチレンの添加の下で（例. 5）、の両者を使用して製造することができる。

【0053】例. 3（試験管内放出）および例. 4（分離動物皮膚を介しての浸透）によって証明されたように、本発明による例. 2は先行技術（例. 1）に比較して同等の活性物質放出を有しているし、本発明による例. 2aは約60%の放出割合の増加を示している。しかし、もし、チュロブテロールを使用する代わりに、形

成物（残りに関しては例. 2と同様）はサルブタモールで製造するとすると（例. 6）、活性物質はチュレブテロールよりも効果が少なく、活性物質放出は医療的には意味のない低いレベルに止まる。

【0054】本発明の特別な技術的長所は、例. 2aおよび例. 5に示す溶媒なしの製造方法の適合性である。即ち、活性物質チュロブテロールは皮膚経由医療システム中に特別に効果的な要領で使用し得、これによって活性物質と溶媒による周囲および環境の汚染を事実上回避可能である。

【0055】詳細な説明と例示とは例示的なもので本発明を限定するものではなく、本発明の精神と範囲の中でその他の実施例が当業者に暗示されるであろう事は理解されるところである。